

# 原发性开角型青光眼的相关基因研究进展

艾力江·艾尔肯, 具尔提·哈第尔

作者单位: (830054) 中国新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市, 新疆医科大学第一附属医院眼科

作者简介: 艾力江·艾尔肯, 男, 硕士, 研究方向: 青光眼。

通讯作者: 具尔提·哈第尔, 毕业于新疆医科大学, 主任医师, 研究方向: 青光眼. 7718124@qq.com

收稿日期: 2014-01-16 修回日期: 2014-03-11

研究方面提供一点参考。

**关键词:** 原发性开角型青光眼; 基因变异; 遗传; 研究进展

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2014.04.20

**引用:** 艾力江·艾尔肯, 具尔提·哈第尔. 原发性开角型青光眼的相关基因研究进展. 国际眼科杂志 2014; 14(4): 651-653

## Research progress on related genes for primary open angle glaucoma

Ailijiang · Aierken, Juerti · Hadier

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumchi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

**Correspondence to:** Juerti · Hadier. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumchi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. 7718124@qq.com

Received: 2014-01-16 Accepted: 2014-03-11

### Abstract

• Primary open angle glaucoma (POAG) is the main cause of blindness with visual field damage and optic nerve degeneration. In recent years, a lot of researches have been done, showing that genetic factors and gene mutation play an important role in POAG. There are more than 20 related POAG genes. Now we will review the related genes of POAG, especially the well known causative genes of MYOC, OPTN, WDR36, and CAV1/CAV2, in terms of their locations, structures, research progress, *et al*, and provide a reference for genetic research in primary open-angle glaucoma.

• **KEYWORDS:** primary open angle glaucoma; gene mutation; heredity; research progress

**Citation:** Ailijiang · Aierken, Juerti · Hadier. Research progress on related genes for primary open angle glaucoma. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2014; 14(4): 651-653

### 摘要

原发性开角型青光眼 (POAG) 是以视野缺损和视神经损害为特征的致盲性眼病。最近几年越来越多学者的研究表明基因的变异及遗传在原发性开角型青光眼的发生发展中起非常重要的作用。现在已知的原发性开角型青光眼致病基因有 20 余种, 现在就目前较为确定的原发性开角型青光眼的相关基因, 尤其是已确认的 MYOC、OPTN、WDR36 及 CAV1/CAV2 基因的定位、结构及相关研究等方面进行综述, 为在原发性开角型青光眼的遗传基因

### 0 引言

青光眼是一种位居第二的致盲性疾病, 具有渐进性、不可逆性和遗传性的特点, 在青光眼中原发性开角型青光眼 (primary open angle glaucoma, POAG) 所占的比例约为 50%<sup>[1]</sup>。POAG 是一组复杂的基因遗传性眼部疾病, 主要以视野的特征性缺损和渐进性视盘的凹陷性萎缩为特征。青光眼的危险因素包括高血压、糖尿病、遗传史、吸烟等, 但是最近研究表明遗传及基因变异与 POAG 有着非常密切的联系<sup>[2]</sup>。现在对 POAG 患者基因的研究逐渐引起了越来越多的学者注意, 本文就目前 POAG 的几种相关基因研究进展作简述。

### 1 MYOC 基因

**1.1 定位** Stone 等<sup>[3]</sup> 通过基因内多态性位点连锁分析, 发现了 GLC1A 是 POAG 的相关基因位点, 通过连锁分析单链构象多态性分析和 DNA 直接测序等方法对 8 个 GLC1A 有关的家系进行研究, 确定了编码小梁网诱导糖皮质激素反应蛋白的 MYOC 基因。

**1.2 结构** MYOC 基因由三段外显子构成, 并由 503 个氨基酸构成, 该基因可以编译一种未知功能的细胞外基质蛋白, 由于和非肌性肌球蛋白的 N 末端有同源性, 称其为 myocilin<sup>[4]</sup>。Myocilin 的第 1 外显子编码的 N 端区域含有 50 个氨基酸残基构成的亮氨酸链样序列, 该循环的亮氨酸可形成螺旋结构, 这种结构说明该蛋白参与了分子间的相互作用。MYOC 基因第 2 外显子编码 myocilin 的中间区域, 这是 N 末端和 C 末端的中间连接区。MYOC 基因第 3 外显子编码 myocilin 的 C 端嗅质蛋白区域, 它由一单二硫键与半胱氨酸残基连接, 大多数突变在此区域, 提示在 POAG 的发病机制中, 这一区域有重要的功能。

**1.3 相关研究** MYOC 作为首先被明确的 POAG 致病基因, 虽然在许多人类组织中均有发现了 MYOC 的 mRNA, 但是在虹膜、睫状体及小梁网等眼部组织中浓度最高<sup>[5]</sup>, MYOC 基因在散发性 POAG 患者中的变异率为 3%~5%, 提示其在青光眼的发病机制中有重要作用<sup>[6]</sup>。MYOC 在脑的室管膜和脉络丛的表达和脑脊液的吸收和合成有联系; MYOC 在睫状体和小梁网的表达与房水的流动和合成有联系; MYOC 在视网膜神经节细胞的轴突和视盘的筛板、筛板前及筛板后也有表达<sup>[7]</sup>。贺琴<sup>[8]</sup> 研究表明 MYOC 基因蛋白能使小梁网的细胞纤维连接蛋白的表达受到抑制, 让其有一定剂量的依耐性; 它的蛋白可让小梁网细胞的黏附和迁移能力降低。Stamer 等<sup>[9]</sup> 研究结果显示

MYOC可能至少由CC区域、HhH区域及OLF区域构成。而MYOC基因蛋白间正是通过CC区域来实现相互作用,它所形成的杆样结构与细胞内的穿膜蛋白发生作用,黏附在分泌的组织中,并使高尔基体的功能发生紊乱,导致囊泡的形成受到阻碍。Wang等<sup>[10]</sup>研究发现MYOC基因突变使内质网压力反应性和线粒体膜电位发生紊乱,进而影响小梁细胞的功能。陈建华等<sup>[11]</sup>研究显示POAG的发病可能和MYOC基因有关,MYOC基因变异很可能是POAG发生发展的分子机制。

## 2 OPTN 基因

**2.1 定位** Rezaie等<sup>[12]</sup>在对54例常染色体显性遗传性成年型POAG研究时,将GLC1E定位于染色体10p14-15, D10S1729到D10S1664约21cM区域内,排除几个基因后,发现了OPTN基因定位于10p14,认为3个序列改变(E50K, R545Q和c691-692insAG)与POAG和NTG有关。

**2.2 结构** OPTN基因编码一种由577个氨基酸组成的保守序列66kD蛋白,它由16个外显子构成,它作为一种分泌蛋白广泛分布于眼部组织,但其功能尚未完全明确。OPTN蛋白中有3个重要的已知功能的结构域:亮氨酸拉链转录因子位于4,5外显子;亮氨酸拉链结构位于10,11外显子;锌指结构域位于OPTN蛋白羧基末端。

**2.3 相关研究** OPTN基因在小梁网、Schlemm管、睫状上皮、视网膜和视神经等眼部组织中均有分布。目前对OPTN基因与POAG关系的突变研究存在很大争议,很多遗传学家的研究在不同种族和不同家系中得出不一样的结果,其中E50K和M98K两种突变的报道是最多的,前者在家系中报道多见,而后者散发病例中报道多见。E50K突变子在至今所发现的OPTN所有突变中,被认为是与POAG相关性最高的<sup>[13]</sup>。OPTN的E50K突变可以使细胞核的易位受抑制,线粒体膜的完整性会使来自外界的压力增加,进而增加细胞的死亡,而这种能力由于OPTN突变的过度表达被抵消。在POAG家系中OPTN基因的总突变率为16.7%,而且M98K作为一种高危的突变序列形式,在患者当中有更高的表达<sup>[12]</sup>。研究发现M98K突变蛋白使视网膜神经节细胞对青光眼危险因素(如:眼内压)的敏感性增加,但并不是直接危险因素<sup>[14]</sup>。虽然有争议,但有许多研究者认为OPTN的Met98Lys所具有的多态性可能是亚洲人群NTG的高风险的原因<sup>[15]</sup>。De Marco等<sup>[16]</sup>研究发现,在细胞凋亡刺激反应中,OPTN依靠Rab8GTPase活性从高尔基体到细胞核的过程中发生异位。OPTN基因过度表达导致细胞色素C从线粒体释放受抑制,从而保护细胞免受过氧化氢分子的诱导死亡。Kroeber等<sup>[17]</sup>试验研究中表明OPTN基因并不能使TGF- $\beta$ 1诱导的晶状体纤维细胞凋亡受抑制,腺病毒E3-14.7K蛋白可以使TNF- $\alpha$ 诱导的细胞凋亡受抑制,而OPTN的突变则干扰了这一过程,促使青光眼的视网膜神经节细胞凋亡,此时小梁网中OPTN的表达升高,这也提示了OPTN与TNF- $\alpha$ 之间的相互联系。现在的研究更加重视几个相关基因同时进行检测,OPTN在POAG中所起的作用还有需要进一步探讨。

## 3 WDR36 基因

**3.1 定位** Hewitt等<sup>[18]</sup>通过全基因组扫描对POAG患者进行研究时,发现一个新的基因位于5q33. q35的一段36cM的区域内,研究显示其位于5q21.3,即GLC1G。通过更深入的研究,GLC1G被锁定在5q22.1的一段2Mb的范

围内锁定了GLC1G,被定义为WDR36。

**3.2 结构** WDR36基因含有23个外显子,编码一个由951个氨基酸构成的蛋白,并含有4种致病的保守氨基酸变异序列:N355S, A499T, R529Q, D658G。它至少有以下3个模序构成:G- $\beta$ WD40重复序列结构域;Utp21特异性WD40联合假定结构域;细胞色素cdl-亚硝酸盐还原酶样结构域<sup>[19]</sup>。

**3.3 相关研究** WDR36 mRNA在人体内普遍都有转录,并在人体各种组织和整个眼部的结构中存在。WDR36与POAG的研究较少,其相关性还存在巨大争论<sup>[20]</sup>。有研究<sup>[21]</sup>显示WDR36的序列在POAG患者中变异发生变异的可能约在1.6%~17.0%。在对非洲西部人群和其他与常染色体显性遗传青光眼家族的第5个染色体进行扫描的研究中表明WDR36遗传变异与POAG的发病没有相关性<sup>[22]</sup>。Pasutto等<sup>[20]</sup>在青光眼患者与正常人群相比较的研究中,均没有发现与WDR36突变有关的证据。Hauser等<sup>[21]</sup>报道显示,携带变异的WDR36序列的青光眼患者和没有携带的患者相比具有更加严重的疾病表型,这可能提示了WDR36序列变异只会使疾病感染的程度增加,而不是直接发病的因素。Weisschuh等<sup>[23]</sup>用聚合酶链反应、变性高效液相色谱分析和限制性片断长度多态性分析相结合的方法,对德国112例NTG患者WDR36基因的23个外显子的变异进行检测,研究结果显示在德国人群中WDR36的变异可能在NTG的极少数病例中存在或者在POAG患者中并非致病因素。Hewitt等<sup>[24]</sup>在对一组澳洲人的研究数据提示正常人群和POAG患者之间可能没有明显的统计学意义。WDR36基因在青光眼中的功能及作用还不明确,但它作为wD40重复蛋白家族的一员,WDR36可能在T细胞的活化过程发挥了重要作用。因此,为了探明WDR36在POAG发病中所起的作用,应该深入了解T细胞活性对它的作用。

## 4 CAV1 基因和 CAV2 基因

**4.1 定位** Thorleifsson等<sup>[25]</sup>通过全基因组相关分析对冰岛的1263例POAG患者和34877名正常人群中进行比较,然后他们又在瑞典、英国及澳大利亚的2175例POAG患者与2064名正常人群之间进行对照,其后在香港和汕头的299例POAG患者与580名正常人群中,进行了多次全基因组相关分析后,发现位于7q31位点的CAV1和CAV2基因附近的序列发生了突变,而且在香港和汕头人群中CAV1/CAV2基因与POAG之间有高度相关性。

**4.2 相关研究** Tamm<sup>[26]</sup>研究表明CAV1基因和CAV2基因的表达在巩膜突细胞、小梁网和视网膜神经节细胞中都可可见,它会造成支持胶质细胞和血管的视网膜神经节细胞轴突的缺失,这也提示了CAV1基因和CAV2基因在POAG的发病机制中有一定的作用。CAV1基因的变异与高血压和2型糖尿病等POAG的危险因素没有相关性,而且没有发现在眼内压及中央角膜厚度中的作用,但这个基因的突变在欧洲人群中高发,具有明显的种族倾向<sup>[7]</sup>。由于细胞膜去极化、CREB磷酸化及基因表达都与CAV1和CAV2通路有关<sup>[27]</sup>,这表明了CAV基因和CAV基因对细胞的影响,可以对POAG的发生有密切关系。由于CAV1基因和CAV2基因发现较晚,这个方面的遗传研究时间较短,目前的研究发现较少,值得密切关注。

## 5 小结

目前有关的研究表明,原发性开角型青光眼是一种和

基因高度相关的疾病,现在随着全基因组关联研究<sup>[28]</sup>的开展,通过全外显子组测序<sup>[29]</sup>等方法不断出现了对 POAG 相关基因的新定位和突变,如 Nakano 等<sup>[30]</sup>在日本人群中发现了与 POAG 有关的三个位于染色体 1,10,12 基因突变位点;Jiao 等<sup>[31]</sup>在巴巴多斯人群中发现了与 POAG 有关的位于 2 号染色体上的基因突变位点。许多眼科学家仍在努力的发现更多相关基因,目前为止已经发现了 20 余种与 POAG 相关的基因,但是其中只有几个基因被认为是与 POAG 相关的致病基因<sup>[32]</sup>。由于 POAG 产生的基因多样而复杂,遗传因素仅仅是其中一种,因此,临床上进行基因筛查的研究有限<sup>[33]</sup>。目前,许多眼科工作者都认为 POAG 是一组多基因致病的遗传性疾病,在 POAG 的发展中多种基因突变都发挥了作用<sup>[34]</sup>,因此对 POAG 致病机制和相关基因之间的研究越来越受到重视。对候选基因的鉴定、全基因组关联研究、青光眼家系和散发病例的研究以及分子生物学技术的发展越来越快,为 POAG 的发病机制的探明铺开了道路,从而通过早期诊断和适当干预为 POAG 的基因治疗提供了希望。

#### 参考文献

- 张丽娜. LOXL1 基因 rs2165241C/T 多态性与开角型青光眼易感性的 meta 分析. 浙江临床医学 2013;10:1553-1554
- Fan BJ, Wang DY, Pasquale LR, et al. Genetic variants associated with optic nerve vertical cup-to-disc ratio are risk factors for primary open angle glaucoma in a US Caucasian population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(3):1788-1792
- Stone EM, Fingert JH, Alward WL, et al. Identification of a gene that causes primary open angle glaucoma. *Science* 1997;275(5300):668-670
- Allingham RR, Liu Y, Rhee DJ, et al. The genetics of primary open angle glaucoma: a review. *Exp Eye Res* 2009;88(4):837-844
- 陈婉珠, 吴瑜瑜. TGF- $\beta$ 2 及 Myocilin 蛋白在原发性开角型青光眼的研究进展. 中国实用眼科杂志 2011;29(8):747-750
- Wiggs JL, Allingham RR, Vollrath D, et al. Prevalence of mutations in TIGR/Myocilin in patients with adult and juvenile primary open-angle glaucoma. *Am J Hum Genet* 1998;63(5):1549-1552
- 王德贵. 原发性开角型青光眼的基因学研究进展. 中华实验眼科杂志 2013;31(9):885-889
- 贺琴. Myocilin 蛋白对人眼小梁网组织中的作用. 医学分子生物学杂志 2011;8(5):447-450
- Stamer WD, Perkumas KM, Hoffman EA, et al. Coiled-coil targeting of myocilin to intracellular membranes. *Exp Eye Res* 2006;83(6):1386-1395
- Wang L, Zhuo Y, Liu B, et al. Pro370Leu mutant myocilin disturbs the endoplasmic reticulum stress response and mitochondrial membrane potential in human trabecular meshwork cells. *Mol Vis* 2007;13:618-625
- 陈建华, 徐良, 李杨. 原发性开角型青光眼 MYOC-TIGR 基因突变研究. 中华眼科杂志 2011;47(2):122-128
- Rezaei T, Child A, Hitchings R, et al. Adult-onset primary open-angle glaucoma caused by mutations in optineurin. *Science* 2002;295(5557):1077-1079
- Hauser MA, Sena DF, Flor J, et al. Distribution of optineurin sequence variations in an ethnically diverse population of low-tension glaucoma patients from the United States. *J Glaucoma* 2006;15(5):358-363
- 敖秀芹. 加压培养对视网膜神经节细胞存活状态的影响. 中国医

科大学 2010

- 梁思颖. 中国原发性开角型青光眼患者 OPTN 基因多态性的初步研究. 中华实验眼科杂志 2013;31(9):863-866
- De Marco N, Buono M, Troise F, et al. Optineurin increases cell survival and translocates to the nucleus in a Rab8-dependent manner upon an apoptotic stimulus. *J Biol Chem* 2006;281(23):16147-16156
- Kroeber M, Ohlmann A, Russell P, et al. Transgenic studies on the role of optineurin in the mouse eye. *Exp Eye Res* 2006;82(6):1075-1085
- Hewitt AW, Dimasi DP, Mackey DA, et al. A Glaucoma Case-control study of the WDR36 Gene D658G sequence variant. *Am J Ophthalmol* 2006;142(2):324-325
- Miyazawa A, Fuse N, Mengkegale M, et al. Association between primary open-angle glaucoma and WDR36 DNA sequence variants in Japanese. *Mol Vis* 2007;13:1912-1919
- Pasutto F, Mardin CF, Michels-Rautenstrauss K, et al. Profiling of WDR36 missense variants in German patients with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(1):270-274
- Hauser MA, Allingham RR, Linkroum K, et al. Distribution of WDR36 DNA sequence variants in patients with primary open angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(6):2542-2546
- Kramer PL, Samples JR, Monemi S, et al. The role of the WDR36 gene on chromosome 5q22.1 in a large family with primary open-angle glaucoma mapped to this region. *Arch Ophthalmol* 2006;124(9):1328-1331
- Weisschuh N, Wolf C, Wissinger B, et al. Variations in the WDR36 gene in German patients with normal tension glaucoma. *Mol Vis* 2007;13:724-729
- Hewitt AW, Bennett SL, Richards JE, et al. Myocilin Gly252Arg mutation and glaucoma of intermediate severity in Caucasian individuals. *Arch Ophthalmol* 2007;125(1):98-104
- Thorleifsson G, Walters GB, Hewitt AW, et al. Common variants near CAV1 and CAV2 are associated with primary open angle glaucoma. *Nat Genet* 2010;42(10):906-909
- Tamm ER. The trabecular meshwork outflow pathways: structural and functional aspects. *Exp Eye Res* 2009;88(4):648-655
- Wheeler DG, Groth RD, Ma H. CaV1 and CaV2 channels engage distinct modes of Ca<sup>2+</sup> signaling to control CREB-Dependent Gene Expression. *Cell* 2012;149(5):1112-1124
- 杨国兴. 遗传性先天性白内障致病基因的定位和突变分析. 北京协和医学院 2010
- 顾明亮. 原发性开角型青光眼致病基因研究进展及研究策略. 国际遗传学杂志 2012;35(6):326-333
- Nakano M, Ikeda Y, Taniguchi T, et al. Three susceptible loci associated with primary open-angle glaucoma identified by genome-wide association study in a Japanese population. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106(31):12838-12842
- Jiao X, Yang Z, Yang X, et al. Common variants on chromosome 2 and risk of primary open angle glaucoma in the Afro-Caribbean population of Barbados. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106(40):17105-17110
- Fuse N. Genetic bases for glaucoma. *Tohoku J Exp Med* 2010;221(1):1-10
- 高次子, 李寿玲, 江江, 等. 一原发性开角型青光眼家系的临床特点及致病基因的筛查. 安徽医科大学 2011;46(3):265-268
- 宋蔚, 任百强. 原发性开角型青光眼疾病基因的研究进展. 国际眼科杂志 2008;8(7):1426-1428